

# Лютеина: современный подход к гормональной терапии в акушерстве и гинекологии

24-25 сентября в г. Киеве состоялась Научно-практическая конференция с международным участием и Пленум Ассоциации акушеров-гинекологов Украины «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине». Для мероприятий такого масштаба характерно огромное количество обсуждений, посвященных наиболее острым проблемам охраны здоровья матери и ребенка, в частности гормональной терапии на разных сроках беременности. И, конечно же, наряду с целесообразностью проведения гормональной терапии, не менее актуальным остается вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного гормонального препарата, который и стал основополагающим в целой серии докладов, представленных на данном мероприятии. Участники конференции получили прекрасную возможность перенять бесценный опыт применения современных препаратов микронизированного прогестерона в акушерской клинике и в функциональной диагностике, а также узнать экспертное мнение о прогестинах клинического фармаколога. Предлагаем вниманию читателей обзор этих интересных докладов.

Проблеме риска невынашивания беременности на ранних сроках гестации и роли морфофункционального состояния экстраэмбриональных структур, а также маточно-плацентарного кровообращения у беременных с высоким риском спонтанного прерывания беременности посвятила свое выступление заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Буковинского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор Елена Викторовна Кравченко:



— По определению Всемирной организации здравоохранения, XXI столетие можно по праву считать веком эмбриональной медицины. А это значит, что в поиске новых аспектов диагностики, прогнозирования и достижения успешного исхода

беременности особое внимание сейчас уделяется периоду раннего внутриутробного развития (до 70 дня).

Именно в этот период нельзя забывать о важной роли плаценты в обеспечении гестационной доминанты, позволяющей избежать риска развития осложнений, свойственных критическим периодам беременности (преимплантационный, имплантация, органогенез, диссоциация прироста массы плаценты к массе плода). Благодаря плацентарному синтезу гормонов и других веществ у беременной женщины обеспечивается постепенная перестройка органов и систем, в то время как протеолитическая и фагоцитарная функции ранней плаценты обеспечивают имплантацию бластоцисты. Несмотря на основную роль плаценты в подготовке организма матери к нормальному функционированию во время беременности (регулирование гомеостаза, иммунодепрессорная, трофическая и транспортная, газообменная и защитная функции), она также оказывает влияние на развитие и функционирование отдельных органов плода (надпочечников, щитовидной железы, легких и печени). В некоторых случаях, например при сахарном диабете, плацента остается незрелой, в связи с чем компенсаторные механизмы не срабатывают, и это может привести к антенатальной гибели плода.

При нарушении одного из основных звеньев раннего внутриутробного развития, особенно маточно-плацентарного кровообращения, увеличивается риск формирования первичной плацентарной дисфункции (ПД) — острого или хронического процесса, который формируется как результат совместной реакции плода и плаценты на разные нарушения состояния материнского организма. Как известно, первичная ПД формируется в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации. Характерными проявлениями первичной ПД являются анатомические аномалии оболочки плода, дефекты васкуляризации и нарушения созревания хориона, а также прерывание беременности и смерть плода в I триместре. Именно из-за первичной ПД

75-80% беременностей из общей структуры невынашивания прерываются в I триместре. В свою очередь, долгосрочная угроза прерывания беременности, связанная с нарушением сократительной деятельности матки в I триместре, в 50-77% случаев является причиной формирования ПД. Спонтанное прерывание беременности на любых сроках связано с патологическим течением первой волны инвазии цитотрофобласта (5-6 неделя гестации). Осложнения беременности (гестоз, хроническая ПД, задержка внутриутробного развития плода) также обусловлены нарушением второй волны инвазии трофобласта (16-18 неделя гестации). Учитывая вышеизложенное, именно диагностика первичной ПД является жизненно важным и решающим фактором для дальнейшего развития плода и прогнозирования течения беременности.

Из всех существующих на сегодняшний день неинвазивных методов только трехмерная эхография и доплерометрия позволяют верифицировать диагноз ПД с 5-й недели гестации. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) на ранних сроках гестации основными критериями диагностики являются: определение объема экстраэмбриональных структур (объем плодного яйца, амниотической полости и их соотношения), кровоснабжение сосудов матки, спиральных артерий и артерий желтого тела, а также кровоток в экстраэмбриональных структурах (объем хориона, индекс васкуляризации и кровотока). При этом неоспоримым преимуществом трехмерной эхографии является возможность определения грубых пороков развития эмбриона и некоторых маркеров хромосомной патологии, а также наиболее точное определение срока гестации уже с 8-й недели беременности. Кроме того, расчет показателей объемного кровотока позволяет сформировать группу риска и спрогнозировать патологическое течение беременности и родов.

Нормальное функционирование хориона и плаценты обеспечивается постепенным усилением кровотока с увеличением интенсивности метаболизма. Результат беременности и состояние здоровья новорожденного зависит именно от этих предикторов. Поэтому стоит уделять особое внимание изменениям в стенке артерий матки на этапе формирования маточно-плацентарного кровообращения под влиянием трофобласта и особой роли прогестерона в этих процессах. Прогестерон способствует полноценной перестройке спиральных артерий — снижению местного артериального сопротивления, расширению просвета сосудов и обеспечению прироста маточно-плацентарного кровотока, соответствующего потребностям плода. Тем не менее ни один экзогенный аналог прогестерона не способен заменить эффекты собственного эндогенного прогестерона, природным источником которого является желтое тело яичника и плацента. При этом стоит учитывать, что необходимость в эндогенном прогестероне возрастает со сроком беременности и достигает пика на III триместре. Таким образом, любой патологический процесс, в том числе и ПД,

характеризуется нарушением продукции собственного прогестерона и определяет целесообразность назначения препаратов прогестерона, идентичных собственному. Лютеина является препаратом натурального прогестерона, идентичного эндогенному, не подавляет овуляцию, не оказывает антигонадотропного эффекта, компенсирует дефицит прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы. Кроме того, высокая эффективность препарата Лютеина сохраняется даже при применении в небольших дозах. Основным преимуществом препарата Лютеина, безусловно, является вариативность требуемого эффекта воздействия, которая достигается за счет наличия сублингвальной (скорость — через 30 мин после приема) и вагинальной форм (длительность — в течение 12-14 ч после приема) препарата. В результате мы имеем препарат, обладающий высокой биодоступностью и максимальной концентрацией в органах-мишенях, а также высокой скоростью наступления терапевтического эффекта. Препарат Лютеина первично не проходит через печень, что позволяет добиться максимальной концентрации в плазме крови.

В итоге хотелось бы подчеркнуть, что раннее назначение препарата Лютеина — это лучшее формирование хориона и плаценты, а нормально функционирующие хорион и плацента — это успешно развивающаяся беременность. И поэтому Лютеина — это залог своевременных и успешных родов.

Как говорилось ранее, современные препараты прогестерона нашли применение во многих областях акушерства и гинекологии, в том числе и в качестве основного компонента комплексной многоовторной профилактики акушерских кровотечений. Своими достижениями и опытом применения препарата микронизированного прогестерона Лютеина с участниками конференции поделился доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, профессор Олег Владимирович Голяновский:

— Как известно, среди основных проблем современного акушерства одно из первых мест занимает патология плацентации (ПП), которая порой обуславливает необходимость гистерэктомии и является основной причиной массивных акушерских кровотечений (50% случаев). При этом частота случаев ПП продолжает неуклонно расти: за последние 20 лет она увеличилась примерно в 10 раз. Факторами риска развития ПП могут быть как перенесенные ранее хирургические вмешательства (кесарево сечение, ≥3 искусственных абортов в анамнезе), так и наличие определенных заболеваний в анамнезе (воспалительные заболевания, трофобластические болезни), а также некоторые виды патологии,



связанные с предлежанием плаценты (особенно с полным).

Учитывая острую необходимость в снижении количества случаев данной патологии, особое внимание следует уделить комплексной профилактике преждевременных родов на фоне ПП. Поэтому данный вопрос прежде всего касается своевременности диагностики патологии плацентации и риска преждевременных родов (трансвагинальное УЗИ, фетальный фибронектин, клинические признаки) с последующим определением групп риска. Следующим и не менее важным этапом на пути к снижению риска преждевременных родов вследствие ПП является определение рациональной медикаментозной терапии, которая подразумевает назначение препаратов магния и гестагенов (прогестерона). Определяя тактику предстоящей гормональной терапии, не стоит забывать о возможной нагрузке на печень. Поэтому наиболее рациональным будет назначение препаратов прогестерона в лекарственных формах, позволяющих исключить первичное прохождение через печень, не снижая при этом уровень концентрации в плазме крови (при прохождении через печень может метаболизироваться до 90% дозы лекарственного вещества). Препарат Лютеина, благодаря инновационным формам микронизированного прогестерона (сублингвальные и вагинальные таблетки), способствует его прямой доставке в органы-мишени без потери терапевтической дозы. Таким образом исключается воздействие на печень.

Эффективность применения препарата Лютеина была изучена в нашем недавнем случай-контроль исследовании, в котором приняли участие 60 беременных женщин с риском преждевременных родов и предлежанием плаценты на сроках 22-30 недель. Пациентки были рандомизированы на две группы, но при этом получали одинаковую магнезиальную и противовоспалительную терапию. В первую, основную, группу вошли 30 беременных женщин, получавших лечение с использованием препарата Лютеина в сублингвальной и вагинальной форме согласно разработанной нами методике:

- 1-е сутки: Лютеина в сублингвальной форме — 100 мг каждые 6 ч 3 раза в день + Лютеина в вагинальной форме — 100 мг одновременно с 3-й сублингвальной таблеткой;
- 2-3-и сутки: Лютеина в вагинальной форме — 150 мг 2 раза в день;
- 4-7-е сутки: Лютеина в вагинальной форме — 100 мг 2 раза в день.

Для второй, контрольной, группы были ретроспективно отобраны данные историй родов 30 женщин, получавших лечение по стандартной схеме:

- 1-3-и сутки: 2,5% раствор масляного прогестерона 2 мл внутривенно 1 раз в сутки;
- 4-7-е сутки: 2,5% раствор масляного прогестерона 1 мл внутривенно 1 раз в сутки.

Согласно результатам исследования риск ПП рецидивирующих и массивных акушерских кровотечений, как и количество случаев преждевременных родов, было достоверно ниже в основной группе испытуемых, получавших препарат Лютеина сублингвально и вагинально. Кроме того, частота проведения гистерэктомии так же, как и рождение младенцев с оценкой <5 баллов по шкале Апгар, была значительно ниже в основной группе, чем в группе контроля, получавшей лечение по стандартной схеме.

Таким образом, мы убедились, что применение препарата микронизированного прогестерона Лютеина в качестве основного



компонента разработанной нами схемы комплексной многовекторной профилактики акушерских кровотечений позволяет спрогнозировать возможное развитие акушерского кровотечения, своевременно применить медикаментозную терапию и предотвратить развитие массивного кровотечения, тем самым снизив показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

О роли препарата **Лютеина** в современной диагностике гормональной дисфункции рассказала в докладе «Функциональные пробы в перинатологии – клиническое значение» доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской генетики и ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последилового образования, профессор Лариса Григорьевна Назаренко:

– Функциональные пробы – это диагностический метод, в котором обследуемый подвергается определенным видам нагрузки с целью установить функциональные и резервные возможности отдельных органов и систем, а также определить адаптационную функцию организма под влиянием различных факторов.

Функциональные пробы в перинатологии, прежде всего, направлены на определение сердечной деятельности плода, которая отражается на маточно-плацентарном, фетоплацентарном кровообращении, а также на состоянии нервной системы плода.

Изначальной целью функциональной диагностики в перинатологии является индукция рефлекторных и вазомоторных реакций у плода за счет проведения таких проб, как задержка дыхания на вдохе и выдохе, а также термические пробы.

Наш опыт основывается на проведении контрактильного стрессового теста в собственной модификации, нагрузочных фармакологических проб и акустического теста. Наиболее значимым в нашей практике является контрактильный тест с дезаминокситоцином. Его задачи и возможности заключаются в определении готовности к родам, прогнозировании характера родовой деятельности, оценке состояния плода и определении его адаптационных возможностей в родах, исследовании поведения нижнего сегмента матки у женщин с кесаревым сечением для оценки возможности у них вагинальных родов.

Вторым, но не менее значимым тестом являются фармакологические пробы, которые мы проводим на сроке 24 недели для определения наиболее целесообразного по отношению к маточно-плацентарному и плодово-плацентарному кровотоку объема терапевтических воздействий и для выбора наиболее оптимальной курсовой дозы лекарственного препарата.

За последний год в нашей практике достаточно хорошо себя зарекомендовала известная во всем мире схема фармакологических проб с прогестероном. Благодаря широкому спектру препаратов прогестерона на сегодняшний день практически невозможно найти женщину, которая находится на лечении в стационаре и не получает прогестерон. Введение данной схемы в нашу практику стало возможным с появлением препарата микронизированного прогестерона в сублингвальной таблетированной форме – **Лютеина**.

Через 60 мин после применения препарата **Лютеина** мы дополнительно проводим доплерометрическое исследование. Анализ полученных данных позволяет определить наличие реакции на осуществленную медикаментозную нагрузку и, как следствие, определить необходимость дальнейшей гормональной терапии во второй половине беременности.

Стоит отметить, что положительный результат пробы отмечается у 86% испытуемых, поэтому назначение курса

комплексного лечения для поддержания и улучшения маточно-плацентарного кровотока, а также гормональная терапия препаратами прогестерона (**Лютеина**) является рациональным и оправданным решением.

Для более подробного рассмотрения ряда преимуществ препарата **Лютеина** с точки зрения клинической фармакологии предлагаем ознакомиться с докладом доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии Днепропетровской медицинской академии, руководителя службы фармаконадзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины в Днепропетровской области Валентины Ивановны Опрышко:

– Беременность и материнство для каждой женщины являются очень важными событиями в жизни, и большую роль в этом играет прогестерон. От достаточного уровня прогестерона зависит многое, начиная от возможности самой беременности и заканчивая ее благополучным исходом. Поэтому проблема выбора качественного препарата прогестерона была всегда.

Однако главным этапом в эволюции гестагенов, в частности прогестерона, можно по праву назвать 2002 год, когда были разработаны инновационные формы микронизированного прогестерона: сублингвальные и вагинальные таблетки.

Микронизация – это высокотехнологический процесс физического воздействия на субстанцию, в результате которого крупные и острые кристаллы субстанции становятся меньше по размеру и приобретают практически сферическую форму, что напрямую влияет на увеличение биодоступности такого вещества. В свою очередь, биодоступность – это параметр фармакокинетики, показывающий, какая часть лекарства достигла системного кровотока. Так, например, при внутривенном введении биодоступность препарата составляет 100%, а при других способах введения напрямую зависит от абсорбции (всасывания) и метаболизма.

Для врача всегда очень важно получить достаточный терапевтический эффект, который зависит от высокой биодоступности и эффективности препарата. На сегодняшний день во всем мире особое внимание уделяется безопасности лекарственных средств. Поскольку в нашей клинической практике мы имеем дело с двумя субъектами (матерью и ребенком), то эффективность требуется для одного, а безопасность – для двоих. Поэтому, назначая микронизированный препарат прогестерона, мы можем быть уверены в его биодоступности (увеличенная площадь всасывания и степень проникновения препарата в сосудистое русло). А благодаря высокой степени растворимости вещества снижается риск возможных побочных эффектов, что позволяет увеличить безопасность препарата (F.A. Kind et al., 1999).

В настоящее время в нашем арсенале имеется множество различных форм прогестерона. Но какая же из них может считаться наиболее оптимальной? Из-за низкой абсорбции до появления микронизированных форм пероральный путь введения был ограничен, поскольку пероральные формы прогестерона характеризуются более высокой нагрузкой на печень. Сублингвальный – наиболее рациональный выбор: стабильный гормональный фон и отсутствие первичного прохождения через печень способствуют максимальной концентрации препарата в плазме крови с наименьшим риском побочных эффектов. Для так называемой «адресной доставки» лекарственного вещества к органам-мишеням свой выбор стоит остановить на вагинальной форме препарата. Что же касается внутримышечного пути введения, то данный метод имеет как положительные (касторовое масло, входящее в состав масляных растворов прогестерона, обеспечивает более длительное

поддержание концентрации препарата), так и отрицательные стороны (болезненность инъекции, побочные эффекты, наименее предпочтительный метод с точки зрения пациенток), поэтому сегодня применяется лишь ситуативно.

Очевидно, что применение прогестерона в сублингвальной и вагинальной формах является наиболее рациональным с точки зрения удобства, эффективности и безопасности. Преимущества вагинального метода введения прогестерона не вызывают сомнений, хотя и имеют определенные недостатки, присущие капсулированной форме, в частности низкую биодоступность и медленное растворение. Эти аспекты применения препаратов прогестерона в форме желатиновых капсул нивелируются при использовании вагинальных таблеток. Кроме того, **Лютеина** может применяться как на ранних, так и на поздних сроках беременности. Что же касается препаратов прогестерона для сублингвального применения, то в 2010 г. в Украине была зарегистрирована новая уникальная лекарственная форма для сублингвального применения – таблетки **Лютеина** 50 мг, к положительным характеристикам которой относятся:

- достижение более высокой концентрации в сыворотке крови, сопоставимой с таковой при внутримышечном введении;
- концентрация прогестерона в сыворотке крови соответствует физиологической, то есть она достаточна для нормализации эндометрия и сохранения беременности;
- незначительные системные побочные эффекты;
- уменьшение дозы при создании эффективных концентраций;
- удобство применения для пациенток – сублингвальную таблетку можно принять на работе, в дороге.

Существует множество исследований, подтверждающих высокую эффективность препарата **Лютеина**. Так, например, в исследовании О.В. Булаченко и соавт. (2015)

доказано отсутствие каких-либо нарушений со стороны печени при сублингвальном применении препарата **Лютеина**. Другое исследование, проведенное Н.Я. Скрипченко и соавт. (2014), показало, что клиническая эффективность сублингвальной формы препарата **Лютеина** на 25% выше в сравнении с дидрогестероном у беременных с угрозой преждевременных родов и миомой матки. В то же время в исследовании Е.Н. Гопчук (2014) изучалась эффективность применения препарата **Лютеина** (сублингвальная и вагинальная форма) у женщин с угрозой прерывания беременности и ожирением 1-3 степени. Согласно результатам исследования, терапия препаратом **Лютеина** была успешной в 95% случаев (57 пациенток из 60). При этом ни в одной из исследуемых групп препарат **Лютеина** не ухудшил липидный и углеводный обмен углеводов и не нарушил гормональный фон. Еще больше исследований было проведено с целью определения безопасности применения препарата **Лютеина**. В настоящее время признано, что препараты микронизированного прогестерона не оказывают отрицательного влияния на жировой и углеводный обмен, на уровень артериального давления, а также не влияют на массу тела и не изменяют аппетит. Поэтому препарат **Лютеина** можно с уверенностью назначать женщинам с различными стадиями атеросклероза, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Подводя итоги, хотелось бы процитировать Артура Блюменфельда: «Встречаются больные, которым мы можем помочь, но нет таких, которым мы не можем навредить». Каждый врач, назначая лечение, должен помнить не только об эффективности, но и о безопасности, и препарат **Лютеина** прекрасно соответствует этим двум ключевым критериям.

Подготовил **Антон Вовчек**

37



**Сучасні форми микронізованого натурального прогестерону**

**Сублінгвальна форма = швидкий ефект<sup>1</sup>**

- ♥ Максимальна концентрація через 30 хвилин
- ♥ Швидкий ефект в екстрених ситуаціях
- ♥ Альтернатива вагінального застосування

**Вагінальна форма = тривалий ефект<sup>2</sup>**

- ♥ Дія протягом 12–13 годин після прийому
- ♥ Ефект «першого проходження» через матку
- ♥ Тривалість ефекту для зручності прийому

**Ви обираєте спосіб введення та дозу в залежності від клінічної ситуації**

**ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону микронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, перименструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозили викидні, недостатність лютеїнової фази передменструального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендогенному гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злякані пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

**ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону микронізованого 50 мг. Показання: лікування ендогенного дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, перименструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного абортів при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у подібних випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія груддей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шлуктів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Поліща.  
Публічний фармацевтичний завод  
Польфа А.Т., Поліща. Завантажено: ТОВ «АДАМЕД».  
Поліща. Представництво в Україні:  
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10  
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Хомек Н.В., Мамур, В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. - 2014. - № 4(90).  
2. Инструкция для медицинского застосування препарату Лютеїна.

\*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна. Полна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.